

اثر کوتریموکسازول در درمان لنفادنیت توکسوپلاسمایی

سیدمحمد علوی^{۱*}، لیلا علوی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: لنفادنیت یکی از تظاهرات بالینی توکسوپلاسموز می‌باشد. کوتریموکسازول اثر درمانی خوبی در درمان عفونت‌های چشمی و مغزی توکسوپلاسمای گونیدی دارد. نظر به بومی بودن این عفونت در اهواز و کمبود مطالعه در زمینه درمان لنفادنیت توکسوپلاسمایی با کوتریموکسازول، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر درمانی این دارو بر لنفادنیت توکسوپلاسمایی در شهرستان اهواز در طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه با طراحی کارآزمایی بالینی روی ۴۶ بیمار مبتلا به لنفادنیت توکسوپلاسمایی صورت گرفت. تشخیص بیماری توسط متخصص بیماری‌های عفونی و بر اساس معاینه بالینی، آزمایش سرولوژی chemiluminiscent و بررسی هیستوپاتولوژی گره لنفاوی صورت گرفت. گره لنفاوی قابل لمس، $IgM > 8 IU$ و هیپرپلازی فولیکولار به عنوان یافته‌های مثبت در نظر گرفته شدند. بیماران به طور تصادفی در دو گروه ۲۳ نفره قرار گرفتند. به گروه آزمایش کوتریموکسازول خوراکی $48/kg$ میلی‌گرم روزانه منقسم در دو دوز به مدت یک ماه داده شد. به گروه کنترل دارویی داده نشد. کلیه بیماران در پایان ماه‌های ۱، ۳ و ۶ بررسی بالینی و سرولوژیکی شدند. غیرقابل لمس شدن گره لنفاوی درگیر، به عنوان بهبودی و $IgM < 6 IU$ به عنوان پاسخ سرولوژیکی در نظر گرفته شدند. یافته‌ها با استفاده از آزمون کای ۲ و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: در پایان ماه اول از ۲۳ نفر گروه آزمایش ۱۵ نفر (۶۵/۲ درصد) و از ۲۳ نفر گروه کنترل ۵ نفر (۲۱/۷ درصد) بهبودی بالینی و به ترتیب ۵۲/۲ و ۱۳ درصد پاسخ سرولوژی داشتند. بین دو گروه از نظر درمان و پاسخ سرولوژی، اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0/05$). اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن، جنس و محل درگیری گره لنفاوی وجود نداشت ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: کوتریموکسازول اثرات درمانی خوبی بر لنفادنیت توکسوپلاسمایی دارد و ممکن است در بیمارانی که نیازمند درمان باشند به کار رود.

واژگان کلیدی: توکسوپلاسموز، لنفادنیت، کوتریموکسازول

۱- دانشیار گروه عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز - مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری

۲- دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز.

* نویسنده مسوول: سید محمد علوی

آدرس: اهواز، خ فلسطین، بیمارستان رازی، بخش عفونی

پست الکترونیک: alavi1329dr@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۶ ۱۱۸ ۴۹۱۶

دورنویس: ۰۶۱۱ ۳۳۳۶۵۱۳

تاریخ دریافت: ۸۶/۴/۱۷

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۵/۲۶

مقدمه

این نوع بیماری گره‌های لنفاوی غالباً جدا از هم و غیردردناک هستند و به ندرت اندازه‌ی آنها از ۳ سانتی‌متر تجاوز می‌کند [۲]. [۳] از آنجایی که از روی علائم بالینی و نمای گره لنفاوی نمی‌توان بیماری را تشخیص داد و بیماری‌های مهم و بدخیمی نظیر لنفوم [۴] در تشخیص افتراقی آن قرار دارد، لذا برای تشخیص قطعی باید بیماری‌های دیگر رد شوند [۳، ۵]. عموماً در موارد مشکوک ابتدا از گره لنفاوی درگیر آسپیراسیون با سوزن ریز یا بیوپسی به

لنفادنیت، عفونت حاد یا مزمن گره‌های لنفاوی است که به صورت منفرد یا متعدد ظاهر می‌شود و به انواع مختلف چرکی غیرچرکی و کازنوز در مناطق مختلف بدن از قبیل گردن، زیر چانه، بالای ترقوه، زیر بغل و کشاله ران دیده می‌شود [۱]. عوامل عفونی مختلفی در بروز آن نقش دارند که از مهم‌ترین آنها به عوامل باکتریایی، ویروسی و انگلی می‌توان اشاره کرد. لنفادنیت توکسوپلاسمایی شایع‌ترین لنفادنیت انگلی محسوب می‌شود. در

عمل می‌آید [۶]. در صورتی که در هیستوپاتولوژی نمونه، یافته هیپرپلازی فولیکولار گزارش شود عفونت توکسوپلاسمایی مطرح می‌گردد و سپس آزمایش سرولوژی برای تایید تشخیص انجام می‌شود [۳، ۷، ۸]. لنفادنیت توکسوپلاسمایی اکثرا بیماری خودمحدودشونده‌ای است و غالباً در عرض چند ماه برطرف می‌شود. در بعضی مواقع بیش از یک سال طول می‌کشد [۳، ۹] و نگرانی‌های متعددی را برای بیمار و به خصوص والدین کودکان بیمار فراهم می‌کند. در اکثر گزارشات موجود برای بیماری، درمانی توصیه نشده است ولی در برخی موارد که بزرگی گره لنفاوی با علائم عمومی همراه است و یا مدت بیماری طولانی شده و یا گره لنفاوی گسترش می‌یابد درمان با داروهای ضد توکسوپلاسمیا پیشنهاد شده است [۱، ۳، ۹]. داروی اختصاصی، شامل سولفادیاژین و پریمتامین می‌باشد [۳]. این دو دارو ضمن کمیاب و گران بودن، عوارض جانبی نیز دارند که مصرف آنها را جز در عفونت‌های شدید توکسوپلاسمایی نظیر آنسفالیت یا ریتینیت محدود می‌کند [۳]. اثربخشی کوتریموکسازول در درمان عفونت توکسوپلاسمایی در گزارشات متعددی تایید شده است [۱۰-۱۲]. Francis و همکاران [۱۰] و Arans و همکاران [۱۱] اثر درمانی این دارو را در توکسوپلاسموز مغزی در افراد با نقص ایمنی و ایدز معادل و حتی بهتر از سولفادیاژین و پریمتامین گزارش کرده است. سهیلیان و همکاران کوتریموکسازول را در درمان توکسوپلاسموز چشمی موثر معرفی کرده است [۱۲]. در بررسی متون، شواهدی از اثرات درمانی این دارو بر لنفادنیت توکسوپلاسمایی ارایه نشده است. با توجه به نگرانی بیماران و والدین کودکان و پافشاری برای مداوا، کمبود داروهای اختصاصی ضد توکسوپلاسموز و عوارض جانبی بالای آنها، فقدان یا کمبود مطالعه در زمینه اثربخشی داروهای قابل دسترس و شناخته شده نظیر کوتریموکسازول بر لنفادنیت توکسوپلاسمایی، شیوع نسبتاً بالای عفونت توکسوپلاسمایی در منطقه و آسیب‌پذیر بودن کودکان و زنان باردار، ضرورت انجام مطالعه احساس شد. از این رو مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر درمانی داروی کوتریموکسازول خوراکی در بیماران مبتلا به لنفادنیت توکسوپلاسمایی مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی بیماری‌های عفونی در شهرستان اهواز طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ صورت گرفت. پزشکان و دست‌اندرکاران بهداشت و درمان از نتایج این مطالعه در زمینه‌ی مداوای بیماران خود بهره خواهند برد.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی ۴۶ بیمار مبتلا به لنفادنیت توکسوپلاسمایی از بین مراجعین به کلینیک تخصصی بیماری‌های

نتایج

از مجموع ۵۸ نفر بیمار (۲۸ نفر در گروه تجربی و ۳۰ نفر در گروه کنترل) که در ابتدا وارد مطالعه شده بودند، ۱۲ نفر (۵ نفر در گروه تجربی و ۷ نفر در گروه کنترل) به علل مختلف از مطالعه خارج شدند. ۳ نفر به علت عدم مراجعات بعدی جهت پیگیری، ۴ نفر به علت مصرف آنتی‌بیوتیک دیگر برای بیماری تب-دار که در طی مطالعه به آن مبتلا شده بودند و ۵ نفر به علت مثبت شدن برخی آزمایشات که تشخیص توکسوپلاسموز را با تردید مواجه می‌کرد. در پایان ۴۶ بیمار در دو گروه ۲۳ نفره تجربی و کنترل مورد مطالعه و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. از مجموع ۴۶ بیمار ۱۴ نفر زن (۳۰/۵ درصد) و ۳۲ نفر مرد (۶۹/۵ درصد) با سن $10 \pm 13/21$ سال و دامنه سنی ۵ تا ۳۲ سال بودند. ۳۵ نفر (۷۶/۱ درصد) لنفادنیت گردنی، ۷ نفر (۱۵/۲ درصد) لنفادنیت زیر چانه و ۴ نفر (۸/۷ درصد) لنفادنیت زیر بغل داشتند. تب در ۷ نفر (۱۵/۲ درصد) و لنفادنیت دردناک در ۳ نفر (۶/۵ درصد) وجود داشت. بین دو گروه شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری از نظر سن، جنس، محل درگیری گره لنفاوی تب و درد وجود نداشت ($p > 0/05$) (جدول شماره ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی مبتلایان به لنفادنیت توکسوپلاسمایی بر حسب عوامل مداخله‌گر مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی بیماریهای عفونی در شهرستان اهواز طی سالهای ۱۳۸۶-۱۳۸۴

متغیرها	گروه مورد (n=۲۳)	گروه شاهد (n=۲۳)	P value		
				سن	جنس
زیر ۱۵ سال بالتر از ۱۵ سال	۱۵ (۶۵/۲)	۱۷ (۷۳/۹)	p=۰/۳۷	مرد	زن
	۸ (۳۴/۸)	۶ (۲۶/۱)			
محل گره لنفاوی	۱۹ (۸۲/۶)	۱۶ (۶۹/۶)	p=۰/۲۴	علائم بالینی	تب درد در محل گره
	۴ (۱۷/۷)	۷ (۳۰/۴)			
	۴ (۱۷/۴)	۳ (۱۳)	p=۱		
	۱ (۴/۳)	۲ (۸/۷)	p=۱		

در گروه مورد، در پایان درمان ۸ نفر (۳۴/۸ درصد) هنوز گره لنفاوی قابل لمس داشتند و بقیه (۶۵/۲ درصد) بهبودی یافته بودند در حالی که در گروه شاهد در پایان ماه اول ۱۸ نفر (۷۸/۲ درصد) گره لنفاوی قابل لمس داشتند. در پایان ماه سوم بعد از درمان در گروه مورد ۵ نفر (۲۱/۷ درصد) و در گروه شاهد ۱۳ نفر (۵۶/۵ درصد) هنوز گره لنفاوی بزرگ داشتند (جدول شماره ۲).

جدول ۲- مقایسه پاسخ بالینی در مبتلایان به لنفادنیت توکسوپلاسمایی تحت درمان با کوتریموکسازول با شاهد آنها

لنفادنیت	مورد	شاهد	تعدادکل	P value	گروه	
					وجود	ندارد
لنفادنیت در پایان ماه اول	دارد	۸ (۳۴/۸)	۱۸ (۷۸/۳)	p=۰/۰۰۳	۲۶ (۵۶/۵)	۲۰ (۴۳/۵)
	ندارد	۱۵ (۶۵/۲)	۵ (۲۱/۷)		۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)
	کل	۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)		۴۶ (۱۰۰)	۴۶ (۱۰۰)
لنفادنیت در پایان ماه سوم	دارد	۵ (۲۱/۸)	۱۳ (۵۶/۵)	p=۰/۰۱۶	۱۸ (۳۹/۱)	۲۸ (۶۰/۹)
	ندارد	۱۸ (۷۸/۲)	۱۰ (۴۳/۵)		۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)
	کل	۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)		۴۶ (۱۰۰)	۴۶ (۱۰۰)

در پایان درمان، پاسخ سرولوژی در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۴۳/۵ درصد و ۱۳ درصد و در پایان ماه سوم به ترتیب ۷۸/۳ درصد و ۶۵/۲ درصد بود (جدول شماره ۳). بین گروه مورد و گروه شاهد از نظر بهبود لنفادنیت در پایان درمان و پایان ماه سوم به ترتیب با $p=۰/۰۰۳$ و $p=۰/۰۱۶$ تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده شد (جدول شماره ۲). در پایان ماه ششم در گروه تجربی ۳ نفر و در گروه کنترل ۱۳ نفر هنوز گره لنفاوی بزرگ داشتند ولی تفاوتی در نتایج سرولوژی با پایان ماه سوم نداشتند.

جدول ۳- مقایسه پاسخ سرولوژیکی در مبتلایان به لنفادنیت توکسوپلاسمایی تحت درمان با کوتریموکسازول با شاهد آنها

لنفادنیت	مورد	شاهد	تعدادکل	P value	گروه	
					آزمون سرولوژی	مثبت در پایان ماه اول
آزمون سرولوژی مثبت در پایان ماه سوم	دارد	۱۳ (۵۶/۵)	۲۰ (۸۷)	p=۰/۰۲۲	۳۳ (۷۱/۷)	۱۳ (۲۸/۳)
	ندارد	۱۰ (۴۳/۵)	۳ (۱۳)		۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)
	کل	۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)		۴۶ (۱۰۰)	۴۶ (۱۰۰)
آزمون سرولوژی مثبت در پایان ماه سوم	دارد	۵ (۲۱/۷)	۸ (۳۴/۸)	p=۰/۳۲۵	۱۸ (۳۹/۱)	۲۸ (۶۰/۹)
	ندارد	۱۸ (۷۸/۳)	۱۵ (۶۵/۲)		۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)
	کل	۲۳ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)		۴۶ (۱۰۰)	۴۶ (۱۰۰)

بحث

این تحقیق نشان داد کوتریموکسازول بر درمان لنفادنیت توکسوپلاسمایی موثر است. گرچه تا به حال مطالعه‌ای درباره اثر

کاهش مدت بیماری، رضایت مندی بیماران و خانواده آنها فراهم شد که از نظر روحی - روانی بسیار سودمند بود. در این مطالعه اکثریت بیماران را کودکان و نوجوانان تشکیل می‌دهند که در توافق با اکثریت مطالعات قبلی است [۳، ۷] این مطلب منعکس - کننده این مطلب است که کودکان گروه آسیب‌پذیر از نظر ابتلا به عفونت توکسوپلاسمایی هستند. با توجه به اینکه لنفادنیت ناشی از سایر عفونت‌ها نظیر انواع باکتریایی نیز در این گروه سنی قرار دارند [۱] بنابراین در برخورد اولیه با کودکان مبتلا به لنفادنیت بدون انجام آزمایشات زمان‌بر و پرهزینه می‌توان از کوتریموکسازول که اثرات قوی ضد باکتریایی دارد استفاده کرد. در این مطالعه به دلایل اخلاقی و عاطفی در اثر پافشاری والدین به درمان، کمبود داروهای اختصاصی ضد توکسوپلاسمای و در نتیجه عدم امکان مقایسه اثرات داروی مورد آزمایش با آنها، ورود تدریجی بیماران در مطالعه، تنوع شرکت‌های دارویی سازنده کوتریموکسازول و عدم امکان همانندسازی سنی و جنسی در گروه کنترل با گروه تجربی (matching) امکان وجود مداخله‌گرهایی که باعث ایجاد bias بشود وجود دارد. نظر به این که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن، جنس، محل درگیری و سایر علائم همراه وجود نداشت تصور می‌شود تاثیر این مداخله‌گرها حداقل باشد ولی برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر، مطالعات با حجم نمونه بیشتر و به صورت blind و با اضافه کردن گروه بیماران تحت درمان با داروهای اختصاصی ضد توکسوپلاسمای توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که در منطقه تحت مطالعه کوتریموکسازول به عنوان یک داروی شیمیایی اثرات درمانی خوبی بر لنفادنیت توکسوپلاسمایی دارد و ممکن است در بیماران که نیازمند به درمان باشند به کار رود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از پزشکان محترم مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستایی شهرستان اهواز و مسولین و کارکنان آزمایشگاه‌های دکتر جلالی و آزمایشگاه دکتر محمدزاده به خاطر ارجاع بیماران و همکاری در جهت تسهیل و انجام آزمایشات سپاسگزاری نمایند.

References:

[1] Pasternack MS, Swartz. Lymphadenitis and Lymphangitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. p. 1204-15.

درمانی کوتریموکسازول بر لنفادنیت توکسوپلاسمایی انتشار نیافته است ولی مطالعات متعددی در زمینه‌ی اثر درمانی این دارو بر عفونت‌های توکسوپلاسمایی صورت گرفته که همگی تاییدکننده اثرات مفید این دارو هستند [۳، ۱۳-۱۰]. Francis و همکاران در سال ۲۰۰۴ در آفریقای جنوبی اثر درمانی این دارو را در توکسوپلاسموز مغزی در افراد با نقص ایمنی و ایدز معادل و حتی بهتر از سولفادایزین/پریمتامین و سولفادایزین/کلیندامایسین گزارش کرده است [۱۰]. Arens و همکاران در مطالعه‌ی خود در سال ۲۰۰۷ در آفریقای جنوبی نشان دادند که اثرات کوتریموکسازول در درمان توکسوپلاسموز مغزی تفاوتی با داروهای استاندارد یعنی سولفادایزین/پریمتامین ندارد ضمن اینکه این دارو توسط بیماران بهتر تحمل می‌شود [۱۱]. سهیلیان و همکاران در مرکز تحقیقات چشم لبافی‌نژاد در تهران در سال ۲۰۰۵ در یک مطالعه آینده‌نگر اثر کوتریموکسازول را در درمان توکسوپلاسموز چشمی، موثر و معادل درمان کلاسیک یعنی سولفادایزین/پریمتامین معرفی کرده‌اند و نشان دادند این دارو به همان اندازه باعث کاهش ضایعه در شبکیه می‌شود و آن را به عنوان داروی جایگزین در توکسوپلاسموز چشمی توصیه کرده‌اند [۱۲]. کوتریموکسازول با توجه به اثرات مفید که بر عفونت‌های توکسوپلاسمایی دارد می‌تواند به عنوان داروی جایگزین در مواردی که دسترسی به سولفادایزین و پریمتامین نیست و یا محدودیت مصرف وجود دارد مورد استفاده قرار گیرد. نظر به اینکه مقایسه‌ای بین اثرات درمانی این دارو با سولفادایزین و پریمتامین در این مطالعه صورت نگرفته است نمی‌توان آن را به عنوان داروی خط اول معرفی کرد. در این مطالعه بیش از نیمی از بیماران گروه کنترل، علی‌رغم گذشت ۶ ماه هنوز از غدد لنفاوی بزرگ رنج می‌بردند. این یافته مشابه مطالعاتی است که قبلاً انجام شده است [۳-۱، ۱۴]. Mac Cabe و همکاران در سال ۱۹۸۷ در آرژانتین [۱۴] در گزارش خود لنفادنیت توکسوپلاسمایی را بیماری با دوره طولانی ذکر می‌کند که بدون درمان ماه‌ها طول می‌کشد. این مطالعه نشان داد که کوتریموکسازول در کاهش دوره بیماری موثر است و دوره‌ی بیماری را در اکثریت بیماران به کمتر از یک ماه تقلیل می‌دهد. طول مدت بیماری نگرانی‌های زیادی برای بیماران و والدین ایجاد می‌کند و آنها را به سمت اقدامات غیرضروری و گاه پرعارضه می‌کشاند. در مطالعه‌ی حاضر با

- [2] McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmosis lymphadenopathy. *Rev Infect Dis.* 1987 Jul-Aug; 9(4):754-74.
- [3] Montaya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. p. 3170-98.
- [4] Montoya JG, Berry A, Rosso F, Remington JS. The differential agglutination test as a diagnostic aid in cases of toxoplasmic lymphadenitis. *J Clin Microbiol.* 2007 May; 45(5):1463-68.
- [5] Oluwole SF, Odesanmi WO, Kalidasa AM. Peripheral lymphadenopathy in Nigeria. *Acta Trop.* 1985 Mar; 42(1):87-96.
- [6] Eapen M, Mathew CF, Aravindan KP. Evidence based criteria for the histopathological diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *Clin Pathol.* 2005 Nov; 58(11):1143-6.
- [7] Durlach RA, Kaufer F, Carral L, Hirt J. Toxoplasmic lymphadenitis--clinical and serologic profile. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Jul; 9(7):625-31.
- [8] Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Clin Infect Dis.* 1995 Apr; 20(4):781-89.
- [9] Ahmad M, Iqbal J, Mansoor A, Khan AH. Toxoplasmic lymphadenitis--a clinicopathological study. *J Pak Med Assoc.* 1991 Dec; 41(12):303-5.
- [10] Francis P, Patel VB, Bill PL, Bhigjee AI. Oral trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients--a prospective study. *S Afr Med J.* 2004 Jan;94(1):51-3.
- [11] Arens J, Barnes K, Crowley N, Maartens G. Treating AIDS-associated cerebral toxoplasmosis - pyrimethamine plus sulfadiazine compared with cotrimoxazole, and outcome with adjunctive glucocorticoids. *S Afr Med J.* 2007 Oct; 97(10):956-8.
- [12] Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2005; 12(11): 1876-82.
- [13] Grossman PL, Remington JS. The effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on *Toxoplasma gondii* invitro and in vivo. *Am J Trop Med Hyg.* 1979; 28:445-55.
- [14] Mac Cabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis.* 1987; 9 (4):754-74